

## 2P113

細胞質ダイニンの歩行運動メカニズムに関する分子シミュレーション研究  
(京都大学 理学研究科) ○久保 進太郎, 高田 彰二

Molecular simulation study on the walking mechanism of cytoplasmic dynein  
(Grad. Sch. Sci., Kyoto Univ.) ○Shintaroh Kubo, Shoji Takada

### [序]

細胞内には多様な物質が点在しており、その配置は細胞が機能する上で重要な役割を果たす。細胞内には微小管というレールが張り巡らされており、ダイニンという分子モーターはその上を ATP の加水分解のエネルギーを用いて歩行運動することで細胞の内側(一般に微小管のマイナス端方向)に向けて物質輸送を行うことが知られている。(図 1)

しかし、ダイニンはその構造や機能メカニズムなど多くの未解決な問題が存在している。ダイニンが未だに多くの問題を抱える理由の一つとして、その巨

大さが挙げられ、ダイニンの全長の内、加水分解を行う AAA+リングから末端に至るまでの部分を特にダイニンのモータードメインと呼び、歩行運動における中心的役割を担うのだが、この部分のみで分子量 500 kDa 以上、大きさは約 25 nm である。本研究では、この 25 nm も離れた AAA+リングと微小管結合ドメイン(通称: MTBD)がどのようにカップリングしているのかに関する解析を行う。

### [研究手法]

当研究室の開発した一つのアミノ酸を 1 粒子とする粗視化モデルを用いた分子シミュレーションパッケージ CafeMol を用いて理論計算を行う[1]。計算に用いる結晶構造は 2 種類用意し、加水分解の前後で pre 構造と post 構造と呼ぶ[2],[3]。一般に pre 構造は AAA+リングの N 末端に位置するリンカーと呼ばれる部位が大きく折れ曲がっており、MTBD の微小管親和性は弱く、一方 post 構造のリンカーは真っ直ぐに伸び、MTBD の

微小管親和性は強い事が知られている。この 2 構造について各状態を行き来できるようなポテンシャルを用意する事で pre→post, post→pre の構造変化時におけるドメイ

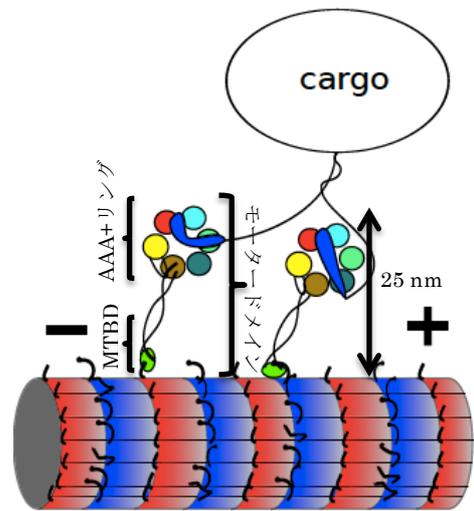


図 1, ダイニンの概略図

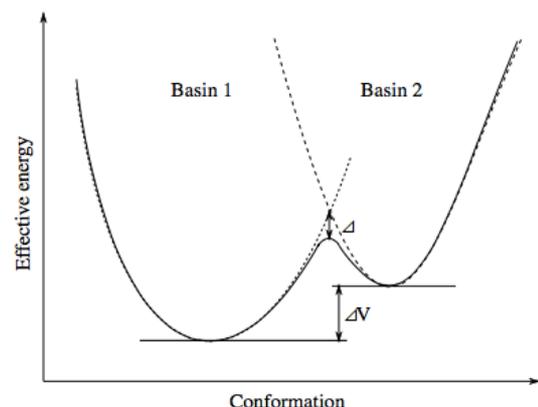


図 2, Multiple-Basin-potential

ン毎の優先順位や相関関係についての解析を行う。このポテンシャルは Multiple-Basin-potential といい、複数の状態を持つポテンシャルの最低エネルギーの差とエネルギー障壁の高さを調整する事が可能である[4]。(図 2)

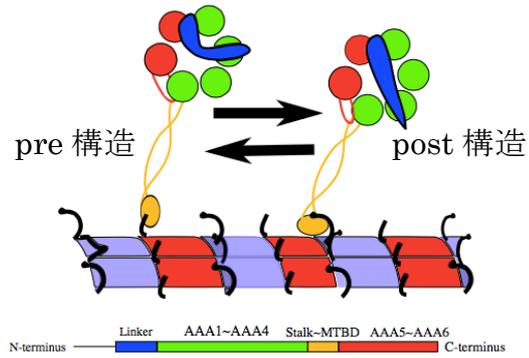
今回、構造・機能の両面から考え、モータードメインを 4 分割し、それぞれに対応するポテンシャルを用意した。(図 3)

[結果と考察]

pre から post へ構造変化をする際、まずは Linker が単独で変化を起こした。その後、AAA+リングが連なって変化した。この事から Linker の変化を引き金として、AAA+リングの構造変化、つまりは ATP の加水分解が誘因される事が推察される。その後、MTBD も変化を起こしたが、他のドメインとは異なり変化前の状態も取りうる事が観察された。(図 4)

一方、post から pre へ構造変化する際、AAA5~AA6 と Stalk~MTBD が先立って構造変化を起こし、次いで AAA1~AAA4 が変化した。最後に Linker が構造変化を起こした。これは、現時点では構造情報の獲得されていない AAA6 の C 末端がリンカーの構造変化を誘因するという仮説の一つに則る結果となった。(図 5)

今回の計算系はモータードメイン単独で行われており、現実のダイニンとは微小管が存在していない点で異なる。この違いは特に微小管と接する MTBD の変化に大きく影響する事が予想されるため今後は微小管を含めた計算に取り組む。現時点の計算では未だ統計的に不十分のためここに述べる結果は一例でしかないが、本研究の方向性が AAA+リングと MTBD の長距離カップリングの仕組みを明らかにする手法の一つとして有用であると言える。



System ID	Multiple Basin pair
1	Linker Linker/AAA1~AAA4
2	AAA1~AAA4 AAA1~AAA4/AAA5~AAA6
3	Stalk-MTBD Stalk-MTBD/AAA1~AAA4 Stalk-MTBD/AAA5~AAA6
4	AAA5~AAA6 Linker/AAA5~AAA6

図 3, 各ドメインとポテンシャルの関係

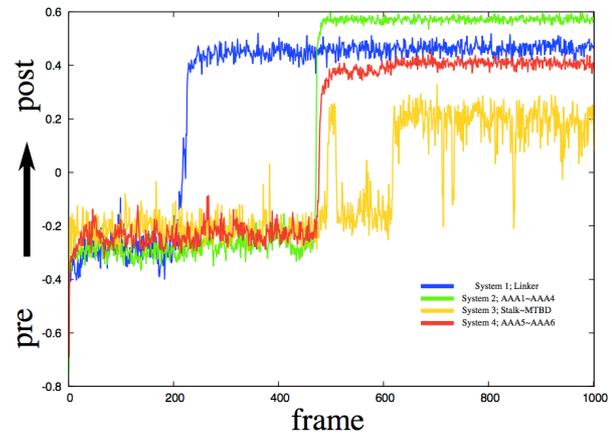


図 4, pre から post への変化の軌跡

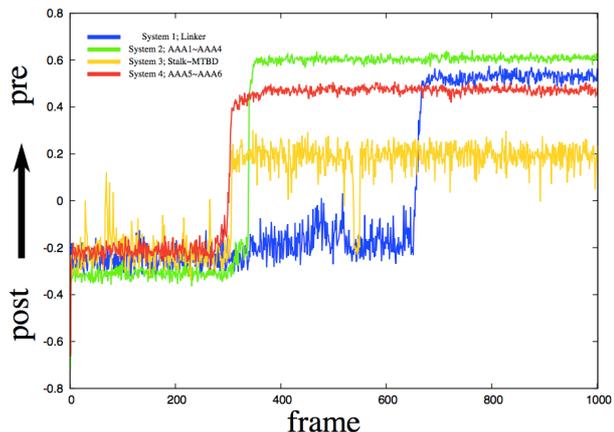


図 5, post から pre への変化の軌跡

[1]Kenzaki et al., JCTC (2011) [2]Schmidt et al., Nature (2015) [3]Kon et al., Nature (2012) [4]Okazaki et al., PNAS (2006)